

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

06. 5. 2004

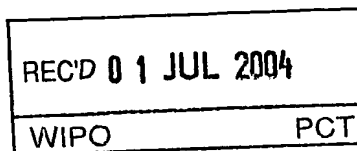
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日      2 0 0 3 年   5 月   9 日  
Date of Application:

出 願 番 号      特 願 2 0 0 3 - 1 3 1 6 6 4  
Application Number:  
[ST. 10/C]:      [ J P 2 0 0 3 - 1 3 1 6 6 4 ]

出   願   人      東レ株式会社  
Applicant(s):

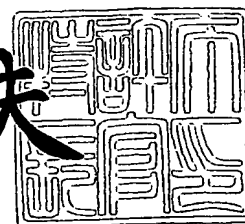


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年   6 月 1 0 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 03849

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/557

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 車谷 元

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 田村 光孝

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県鎌倉市手広 1 1 1 1 番地 東レ株式会社基礎研  
究所 医薬研究所内

【氏名】 成戸 昌信

【特許出願人】

【識別番号】 000003159

【氏名又は名称】 東レ株式会社

【代理人】

【識別番号】 100088546

【弁理士】

【氏名又は名称】 谷川 英次郎

【電話番号】 03-3238-9182

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053235

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9116340

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 増強剤

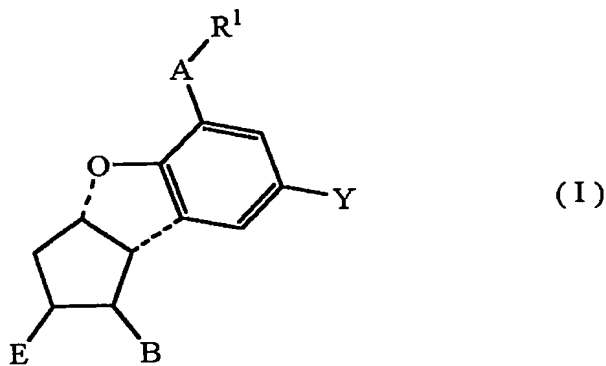
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 プロスタグランジン I 誘導体を有効成分として含有する、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防作用の増強剤。

【請求項 2】 プロスタグランジン I 誘導体がプロスタグランジン I<sub>2</sub> 誘導体である請求項 1 記載の増強剤。

【請求項 3】 プロスタグランジン I 誘導体が、一般式 (I)

【化 1】



【式中、

R<sup>1</sup> は、

(A) COOR<sup>2</sup>、ここで R<sup>2</sup> は、

水素または薬理的に受け入れられる陽イオン、

2) 炭素数 1～12 の直鎖アルキルまたは炭素数 3～14 の分岐アルキル

Z-R<sup>3</sup>、ここで Z は原子価結合、または C<sub>t</sub>H<sub>2t</sub> で表される直鎖または分岐アルキレンであり、t は 1～6 の整数を示し、R<sup>3</sup> は炭素数 3～12 のシクロアルキルまたは R<sup>4</sup> の 1～3 個で置換された炭素数 3～12 の置換シクロアルキルであり、R<sup>4</sup> は水素または炭素数 1～5 のアルキル、

-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>、ここで、n は 1～5 の整数、

-Z-Ar<sup>1</sup>、ここで Z は前記定義に同じ、Ar<sup>1</sup> はフェニル、α-ナフチル、β-ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、α-フリル、β-フリル、α-チエニル、β-チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少な

くとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{Ph}$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 若しくは $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ であるもの)、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{COOR}^4$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ 、 $\text{R}^4$ は前記定義に同じ、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{N}(\text{R}^4)_2$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ 、 $\text{R}^4$ は前記定義に同じ、

$-\text{CH}(\text{R}^5)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^6$ 、ここで $\text{R}^5$ は水素またはベンゾイル、 $\text{R}^6$ はフェニル、p-プロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

$-\text{C}_p\text{H}_{2p}-\text{W}-\text{R}^7$ 、ここで、 $\text{W}$ は $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CR}^7-$ または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 $\text{R}^7$ は水素、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数1～30のアラルキルであり、 $p$ は1～5の整数、または、

$10)-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OR}^8)_2$ 、ここで $\text{R}^8$ は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、

(B)  $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、

(C)  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、

ここで $\text{R}^9$ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記(A)5)の場合と同義)、炭素数7～12のアラルキルまたは $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わし、 $\text{R}^{10}$ は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル(ここで置換基は上記(A)5)の場合と同義)、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの $\text{R}^9$ は同一でも異なってもよいが、一方が $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ を表わす場合は他の $\text{R}^9$ は $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ ではないものとする、または、

(D)  $-\text{CH}_2\text{OTHP}$ (THPはテトラヒドロピラニル基)であり、

Aは、

$-(\text{CH}_2)_m-$ 、

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、

$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 、

$-\text{O}-\text{CH}_2-$ または

7)  $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、ここで、 $m$ は1から3の整数を示し、

$Y$ は、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

$B$ は、 $-\text{X}-\text{C}(\text{R}^{11})(\text{R}^{12})\text{OR}^{13}$ 、ここで、 $\text{R}^{11}$ は水素または炭素数1～4のアルキルであり、 $\text{R}^{13}$ は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルであり、

$X$ は、

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、

$-\text{CH}=\text{CH}-$ 、または

$-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、

$\text{R}^{12}$ は、

炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、

$-\text{Z}-\text{Ar}^2$  ここで $Z$ は前記定義に同じ、 $\text{Ar}^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}\text{OR}^{14}$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ は前記定義に同じ、 $\text{R}^{14}$ は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチル若しくはシクロヘキシル、

$-\text{Z}-\text{R}^3$ 、ここで $Z$ 、 $\text{R}^3$ は前記定義に同じ、

$-\text{C}_t\text{H}_{2t}-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、ここで $\text{C}_t\text{H}_{2t}$ は前記定義に同

じ、 $R^{15}$  及び  $R^{16}$  は互いに独立に水素、メチル、エチル、プロピル若しくはブチル、または

6)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ 、ここで  $u$  は 1~7 の整数であり、 $C_uH_{2u}$  は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$  は炭素数 1~6 の直鎖アルキルを表わし、

$E$  は、水素または  $-OR^{18}$ 、ここで  $R^{18}$  は炭素数 1~12 のアシル、炭素数 7~15 のアロイル若しくは  $R^2$  (ここで  $R^2$  は前記定義に同じ) を表わし、

一般式は  $d$  体、1 体または  $d1$  体を表わす]

で表わされる化合物である、請求項 1 記載の増強剤。

【請求項 4】 前記一般式(I)において、

$R^1$  は、 $COOR^2$ 、

ここで  $R^2$  は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、であり、

$A$  は、

1)  $-(CH_2)_m-$

2)  $-CH_2-CH=CH-$

ここで、 $m$  は 1 から 3 の整数を示す、であり、

$Y$  は、水素であり、

$B$  は、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$  は水素であり、 $X$  は、

1)  $-CH=CH-$

2)  $-C\equiv C-$ であり、

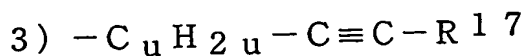
$R^{12}$  は、

1)  $-Z-Ar^2$

ここで  $Z$  は原子価結合、または  $C_tH_{2t}$  で表される直鎖または分岐アルキレンであり、 $t$  は 1~6 の整数を示し、 $Ar^2$  はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも 1 個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数 1~4 のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

2)  $-Z-R^3$

ここで Z は前記定義に同じ、R<sup>3</sup> は炭素数 3 ～ 12 のシクロアルキルを表し、または、



ここで u は 1 ～ 7 の整数であり、C<sub>u</sub>H<sub>2u</sub> は直鎖または分岐アルキレンを表わし、R<sup>17</sup> は炭素数 1 ～ 6 の直鎖アルキルを表わす、請求項 3 記載の増強剤。

【請求項 5】 前記プロスタグランジン I 誘導体がベラプロストまたはその薬理的に許容できる塩である、請求項 1 記載の増強剤。

【請求項 6】 前記プロスタグランジン I 誘導体が、イロプロスト (iloprost)、エポプロステノールナトリウム (epoprostenol sodium)、カルバサイクリン (carbacyclin)、シカプロスト (cicaprost)、エプタプロスト (eptaprost)、アタプロスト (ataprost)、シプロステン (ciprostene)、タプロステン (taprostene)、クリンプロスト (clinprost)、ニレプロスト (nileprost)、ナクサプロステン (naxaprostene)、トレプロスチニル (treprostinil)、ピミルプロスト (pimilprost)、CS-570、TY-11223、TTC909、OP-2507 から成る群から選択される請求項 1 記載の増強剤。

【請求項 7】 前記レニン-アンジオテンシン系の阻害物質が ACE 阻害剤である、請求項 1 ないし 6 記載の増強剤。

【請求項 8】 前記 ACE 阻害剤が、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、カプトプリル、リシノプリル、ベナゼプリル、リベンザプリル、キナプリル、イミダプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、シラザプリル、テモカプリル、スピラプリル、ペリンドプリル、モエキシプリル、トランドラプリル、オマパトリラおよびサムパトリラトから成る群から選択される、請求項 7 記載の増強剤。

【請求項 9】 プロスタサイクリン誘導体がベラプロストナトリウムである、請求項 6 ないし 8 のいずれか 1 項に記載の増強剤。

【請求項 10】 前記レニン-アンジオテンシン系の阻害物質がアンジオテンシン II 受容体拮抗薬である、請求項 1 ないし 6 のいずれか 1 項に記載の増強剤。

。



【請求項 11】 前記アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が、ロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、EXP-3174、ゾラサルタン、サプリサルタン、エリサルタン、リピサルタン、ミファサルタン、フォラサルタン、エンブサルタンおよびカンデサルタン、BMS-184698、3-(2'-(テトラゾル-5-イル)-1,1'-ビフェン-4-イル)メチル-5,7-ジメチル-2-エチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン、BAY106734、BIBR363、CL329167、E4177、EMD73495、HN65021、HR720、HOE720、LRB081、SC52458、SL910102、UP2696、YM358、EMD66397、ME3221、TAK536、CGP42112A、CGP49870、CP148130、E4188、EMD66684、EXP9954、FR1153332、GA0050、KT3579、LF70156、LRB057、LY266099、LY301875、PD123177、PD126055、SC51757、SC54629、U96849、UK77778、WAY126227、WK1260、WK1492、YH1498およびYM31472から成る群から選択される、請求項10記載の増強剤。

【請求項 12】 前記アンギオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物が、ロサルタン、エプロサルタン、カンデサルタン シレキセチル、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、オルメサルタン、EXP-3174、ゾラサルタン、サプリサルタン、エリサルタン、リピサルタン、ミファサルタン、フォラサルタン、エンブサルタンおよびカンデサルタンから成る群から選択される、請求項11記載の増強剤。

【請求項 13】 腎疾患が糖尿病性腎症、糸球体腎炎、間質性腎炎、腎不全である請求項1ないし12のいずれか1項に記載の増強剤。

【請求項 14】 プロスタグランジンI誘導体を有効成分とする、レニン-アンギオテンシン系の阻害物質投与によるGFR低下抑制作用の増強剤。

【請求項 15】 プロスタグランジンI誘導体を有効成分とする、レニン-アンギオテンシン系の阻害物質投与による血清クレアチニン上昇抑制作用の増強

剤。

【請求項 16】 プロスタグランジン I 誘導体を有効成分とする、レニン-アンジオテンシン系の阻害物質投与による尿タンパク上昇抑制作用の増強剤。

【請求項 17】 プロスタグランジン I 誘導体が徐放されることを特徴とする、請求項 1 ないし 16 のいずれか 1 項に記載の増強剤。

#### 【発明の詳細な説明】

【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は、腎疾患の治療または予防用医薬品組成物に関する。

【0002】

#### 【従来の技術】

近年、腎障害を有する患者数はますます増加する傾向を示している。その理由として、生活環境の変化や高齢化、さらに近年の糖尿病患者の増大に伴う糖尿病性腎症の増加があげられる。腎の機能低下によって腎不全をきたし、透析を導入せざるを得ない患者数は年々増加している。透析療法は週 2 から 3 回の通院を余儀なくされるほか、赤血球の産生・成熟障害や、長期の透析に伴うアルミニウムや  $\beta_2$  ミクログロブリンなどの蓄積が原因となる合併症の出現、心血管病変の増加などなお多くの課題を残している。特に原疾患が糖尿病性腎症の場合透析に至った場合、以後の 5 年生存期間はわずか 50 % 程度にすぎない。このため腎疾患の進行を抑制し、透析までの期間を有効にのばす薬剤が切望されている。

【0003】

腎疾患の進行抑制のために、たとえば低タンパク食などの食事療法に加え、降圧療法が一般的に行われている。さらに糸球体腎炎では炎症反応を抑制するためにステロイド剤や免疫抑制剤の投与がおこなわれるほか、糖尿病性腎症では厳密な血糖コントロールを目的にインシュリンや経口糖尿病薬の処方がおこなわれている。

【0004】

また腎不全に至った患者には、降圧療法に加え血液中の電解質の上昇を抑制する薬剤の投与や摂取の制限が行われる。また腎性貧血をきたした場合に、エリス

ロポエチンの投与が行われる。また病態の進行を遅らせたり尿毒症症状を改善するために、経口活性炭製剤が用いられることがある。

#### 【0005】

しかしながらこうした治療を行っていても、病態の進行を十分には阻止できないのが現状である。

#### 【0006】

腎炎や糖尿病性腎症、腎不全などの腎疾患では高血圧を伴うことが多く、高血圧は腎疾患の悪化要因の一つと考えられているので、腎疾患の進行の抑制を期待して降圧剤の投与が行われている。なかでも、レニン-アンジオテンシン系阻害剤が特に注目を集めている。強力な血圧上昇作用をもつアンジオテンシンIIは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)によってアンジオテンシンIから生成される。このため、ACEを阻害する物質は降圧作用を有しているため、ACE阻害剤は広く降圧剤として用いられている。しかしながら、ACE阻害剤は共通の性質として空咳などの副作用があることが知られている。他の型のレニン-アンジオテンシン系阻害剤として、アンジオテンシンII受容体拮抗剤がある。アンジオテンシンIIの受容体にはAT1とAT2の2種類のサブタイプが知られているが、このうちAT1受容体の拮抗剤がACEよりも副作用が少ない降圧剤として広く用いられている。

#### 【0007】

ACE阻害剤およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬は、動物モデルや臨床において慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症の進行を抑制することが報告されている(Am J Med 1995 Nov;99(5):497-504、Diabetologia 1996 May;39(5):587-93、N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9、J Hypertens 1993 Sep;11(9):969-75)。さらに、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬は、降圧作用によらない腎保護作用を併せ持つと考えられており、たとえばイルベサルタンの糖尿病性腎症の進行抑制効果は、カルシウム拮抗薬によって血圧をコントロールした場合に比較して優位であったとの報告がなされている(N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):851-60)。このため特に糖尿病性腎症患者においては、血圧が正常範囲であっても、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬が広く用いられ

ている。

#### 【0008】

こうした結果から、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬をはじめとするレニン-アンジオテンシン系抑制剤の、腎疾患における有用性は臨床において広く認知されているといつてよい。

#### 【0009】

しかしながら、ACE阻害剤やアンジオテンシンII受容体拮抗薬の腎疾患進行抑制効果の限界もまた明らかになってきている。たとえば、代表的なアンジオテンシンII受容体拮抗薬のロサルタンの糖尿病性腎症患者を対象とした臨床試験において、クレアチニンの倍加、透析への移行、死亡の複合リスクが軽減することが証明された。しかしそのリスク低減率はわずか16.1%であった(N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9)。また、その抑制の程度が十分でないことは、ACEIやアンジオテンシンII受容体拮抗薬が、降圧剤として既に広く腎疾患患者に用いられているにもかかわらず、透析患者は年々増加を続けているという事実からも明らかである。

#### 【0010】

プロスタグランジンI誘導体のアイロプロストが、糸球体腎炎モデルであるThyl誘発の腎炎モデルで、尿タンパクを低下させることが報告されている(Am J Pathol 1993 Feb;142(2):441-50)。また、ベラプロストが糸球体腎炎モデルラット(Kidney Int 1998 May;53(5):1314-20)、糖尿病性腎症患者(Nephron 2002 Dec;92(4):788-96)の尿タンパクを低下させる。さらにシカプロストが、ストレプトゾトシンによって誘発した糖尿病性腎症ラットや(J Hypertens Suppl 1993 Dec;11 Suppl 5:S208-9)、片腎摘出と高ナトリウムおよび高タンパク負荷による腎機能障害を抑制することが報告されている(Am J Hypertens 1993 Apr;6(4):253-7)。しかしながら、こうした文献中には、それぞれのプロスタグランジンI誘導体の腎疾患進行抑制効果に対して、レニン-アンジオテンシン系の抑制剤がどのように影響するかについては全く触れられていない。

#### 【0011】

【非特許文献1】 Am J Med 1995 Nov;99(5):497-504

- 【非特許文献 2】 Diabetologia 1996 May;39(5):587-93  
【非特許文献 3】 N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9  
【非特許文献 4】 J Hypertens 1993 Sep;11(9):969-75  
【非特許文献 5】 N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):851-60  
【非特許文献 6】 N Engl J Med 2001 Sep 20;345(12):861-9  
【非特許文献 7】 Am J Pathol 1993 Feb;142(2):441-50  
【非特許文献 8】 Kidney Int 1998 May;53(5):1314-20  
【非特許文献 9】 Nephron 2002 Dec;92(4):788-96  
【非特許文献 1 0】 J Hypertens Suppl 1993 Dec;11 Suppl 5:S208-9  
【非特許文献 1 1】 Am J Hypertens 1993 Apr;6(4):253-7

#### 【 0 0 1 2 】

##### 【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、腎疾患の治療用レニン-アンジオテンシン系阻害剤の腎障害進行抑制効果を向上させることにある。

#### 【 0 0 1 3 】

##### 【課題を解決するための手段】

本願発明者らは、鋭意研究の結果、プロスタグランジン I 誘導体が、レニン-アンジオテンシン系の阻害薬の腎障害進行抑制効果を、きわめて特徴的に増強することを見だし、本発明を完成させた。

#### 【 0 0 1 4 】

すなわち、本発明は、プロスタグランジン I 誘導体を有効成分として含有する、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防作用の増強剤である。

#### 【 0 0 1 5 】

また、プロスタグランジン I 誘導体の投与による、レニン-アンジオテンシン系の阻害剤の投与による腎疾患の治療または予防作用の増強方法である。

#### 【 0 0 1 6 】

##### 【発明の実施の形態】

プロスタグランジン (P G) は天然に存在する多彩な生理活性を示す一群の化

合物であり、共通のプロスタン酸骨格を有する。天然に存在するPG類はその5員環の構造的な特徴によりPGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類、PGJ類に分類され、さらに不飽和や酸化の存在によって、1, 2, 3等のサブクラスに分類される。またこれらの合成類似体も多く知られている。プロスタグランジンI<sub>2</sub>はプロスタサイクリンともよばれ(Nature 268巻688頁1976年参照)、強力な血小板凝集抑制作用及び末梢血管拡張作用を有する物質として知られている。

## 【0017】

本発明に用いることのできるプロスタグランジンI誘導体の具体例としては、次の各種化合物があるが特にこれらに限定されるわけではない。

## 【0018】

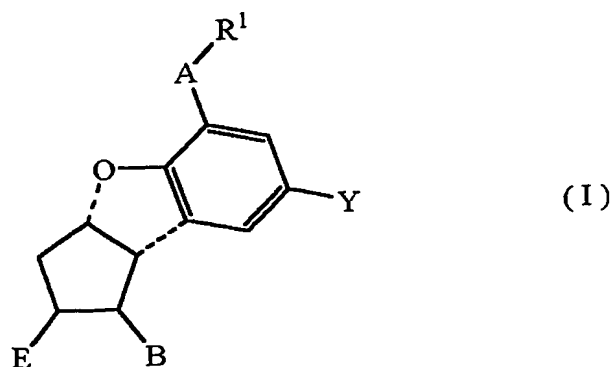
4, 8-インターm-フェニレンプロスタグランジンI<sub>2</sub>誘導体は、強力な血小板凝集抑制作用及び末梢血管拡張作用を有する物質として知られている。これらの化合物は、プロスタグランジンI<sub>2</sub>の不安定さを大幅に改善するために、プロスタサイクリンの特徴的構造であるエキソエノールエーテル部分をインターm-フェニレン型に変換した骨格を有するものであり、特公平2-12226号公報、特公平2-57548号公報、特公平1-53672号公報に記載されている。

## 【0019】

本発明の組成物に用いることができる好ましい4, 8-インターm-フェニレンプロスタグランジンI<sub>2</sub>誘導体として、一般式(I)

## 【0020】

## 【化2】



## 【0021】

[式中、 $R^1$ は、

(A)  $COOR^2$ 、ここで $R^2$ は、

- 1) 水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、
- 2) 炭素数1～12の直鎖アルキルまたは炭素数3～14の分岐アルキル
- 3)  $Z-R^3$ 、ここでZは原子価結合、または $C_tH_{2t}$ で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、 $R^3$ は炭素数3～12のシクロアルキルまたは $R^4$ の1～3個で置換された炭素数3～12の置換シクロアルキルであり、 $R^4$ は水素または炭素数1～5のアルキル、

$(CH_2CH_2O)_nCH_3$ 、ここで、nは1～5の整数、

$-Ar^1$ 、ここでZは前記定義に同じ、 $Ar^1$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、 $\alpha$ -フリル、 $\beta$ -フリル、 $\alpha$ -チエニル、 $\beta$ -チエニルまたは置換フェニル（ここで置換基は少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニル、フェノキシ、p-アセトアミドベンズアミド、 $-CH=N-NH-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-Ph$ 、 $-NH-C(=O)-CH_3$ 若しくは $-NH-C(=O)-NH_2$ であるもの）、

$-C_tH_{2t}COOR^4$ 、ここで $C_tH_{2t}$ 、 $R^4$ は前記定義に同じ、

$-C_tH_{2t}N(R^4)_2$ 、ここで $C_tH_{2t}$ 、 $R^4$ は前記定義に同じ、

$-CH(R^5)-C(=O)-R^6$ 、ここで $R^5$ は水素またはベンゾイル、 $R^6$ はフェニル、p-ブロモフェニル、p-クロロフェニル、p-ビフェニル、p-ニトロフェニル、p-ベンズアミドフェニル、2-ナフチル、

$C_pH_{2p}-W-R^7$ 、ここで、Wは $-CH=CH-$ 、 $-CH=CR^7-$ または $-C\equiv C-$ であり、 $R^7$ は水素、炭素数1～30の直鎖もしくは分岐アルキルまたは炭素数1～30のアラルキルであり、pは1～5の整数、または、

10)  $-CH(CH_2OR^8)_2$ 、ここで $R^8$ は炭素数1～30のアルキルまたはアシル、

(B)  $-CH_2OH$ 、

(C)  $-C(=O)N(R^9)_2$ 、

ここで $R^9$ は水素、炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～12の分岐アルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、炭素数4～13のシクロアルキルアルキレン、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A)5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルまたは $-SO_2R^{10}$ を表わし、 $R^{10}$ は炭素数1～10のアルキル、炭素数3～12のシクロアルキル、フェニル、置換フェニル（ここで置換基は上記(A)5）の場合と同義）、炭素数7～12のアラルキルを表わし、2つの $R^9$ は同一でも異なってもよいが、一方が $-SO_2R^{10}$ を表わす場合は他の $R^9$ は $-SO_2R^{10}$ ではないものとする、または、

(D)  $-CH_2OTHP$  (THPはテトラヒドロピラニル基) であり、

Aは、

$-(CH_2)_m-$ 、

$-CH=CH-CH_2-$ 、

$-CH_2-CH=CH-$ 、

$-CH_2-O-CH_2-$ 、

$-CH=CH-$ 、

$-O-CH_2-$ または

7)  $-C\equiv C-$ であり、ここで、 $m$ は1から3の整数を示し、

Yは、水素、炭素数1～4のアルキル、塩素、臭素、フッ素、ホルミル、メトキシまたはニトロであり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$ 、ここで、 $R^{11}$ は水素または炭素数1～4のアルキルであり、 $R^{13}$ は水素、炭素数1～14のアシル、炭素数6～15のアロイル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、1-エトキシエチルまたはt-ブチルであり、Xは、

$-CH_2-CH_2-$ 、

$-CH=CH-$ 、または

$-C\equiv C-$ であり、

$R^{12}$ は、

炭素数1～12の直鎖アルキル、炭素数3～14の分岐アルキル、



$-Z-Ar^2$  ここでZは前記定義に同じ、 $Ar^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、

$-C_tH_{2t}OR^{14}$ 、ここで $C_tH_{2t}$ は前記定義に同じ、 $R^{14}$ は炭素数1～6の直鎖アルキル、炭素数3～6の分岐アルキル、フェニル、少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、または、炭素数1～4の直鎖アルキルの1～4個で置換されたシクロペンチル若しくはシクロヘキシル、

$-Z-R^3$ 、ここでZ、 $R^3$ は前記定義に同じ、

$-C_tH_{2t}-CH=C(R^{15})R^{16}$ 、ここで $C_tH_{2t}$ は前記定義に同じ、 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ は互いに独立に水素、メチル、エチル、プロピル若しくはブチル、または

6)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$ 、ここでuは1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖若しくは分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わし、

Eは、水素または $-OR^{18}$ 、ここで $R^{18}$ は炭素数1～12のアシル、炭素数7～15のアロイル若しくは $R^2$ （ここで $R^2$ は前記定義に同じ）を表わし、

一般式はd体、1体またはd1体を表わす]

で表わされる化合物を挙げることができる。

### 【0022】

上記一般式(I)で表される化合物の中でも、

$R^1$ は、 $COOR^2$ 、

ここで $R^2$ は、水素または薬理学的に受け入れられる陽イオン、であり、

Aは、

1)  $-(CH_2)_m-$

2)  $-CH_2-CH=CH-$

ここで、mは1から3の整数を示す、であり、

Yは、水素であり、

Bは、 $-X-C(R^{11})(R^{12})OR^{13}$

ここで、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ は水素であり、Xは、

1)  $-CH=CH-$

2)  $-C\equiv C-$ であり、

$R^{12}$ は、

1)  $-Z-Ar^2$

ここでZは原子価結合、または $C_tH_{2t}$ で表される直鎖または分岐アルキレンであり、tは1～6の整数を示し、 $Ar^2$ はフェニル、 $\alpha$ -ナフチル、 $\beta$ -ナフチル、または少なくとも1個の塩素、臭素、フッ素、ヨウ素、トリフルオロメチル、炭素数1～4のアルキル、ニトロ、シアノ、メトキシ、フェニルもしくはフェノキシ置換したフェニルを表わし、または、

2)  $-Z-R^3$

ここでZは前記定義に同じ、 $R^3$ は炭素数3～12のシクロアルキルを表し、または、

3)  $-C_uH_{2u}-C\equiv C-R^{17}$

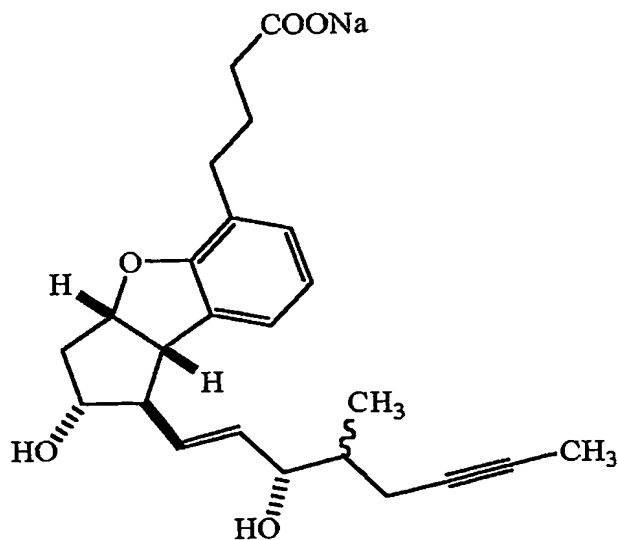
ここでuは1～7の整数であり、 $C_uH_{2u}$ は直鎖または分岐アルキレンを表わし、 $R^{17}$ は炭素数1～6の直鎖アルキルを表わすものが特に好ましい。

#### 【0023】

さらに好ましくは、下記式で示されるペラプロストまたはそれらの塩あるいはエステル類等が挙げられるが、特にこれに限定されない。

#### 【0024】

## 【化3】



【0025】

本発明において、一般式（I）で表される化合物またはその塩、特にベラプロストナトリウムは、長期間安定であるほか、経口投与でのバイオアベイラビリティが高い。このため腎疾患患者、特に慢性腎疾患患者では、長期にわたる服用が求められるため、特に好ましく用いることができる。

【0026】

本発明の4，8-インターm-フェニレンプロスタグランジン I<sub>2</sub> 誘導体は、公知であり、例えば特公平1-53672号公報に記載されている公知の方法で製造することができる。

【0027】

上記した4，8-インターm-フェニレンプロスタグランジン I<sub>2</sub> 誘導体は、単独でも2種以上を組み合わせ用いることもできる。

【0028】

またプロスタグランジン I 誘導体として、次の化合物を使用することも可能である、イロプロスロト (iloprost)、エポプロステノールナトリウム (epoprostenol sodium)、カルバサイクリン (carbacyclin)、シカプロスト (cicaprost)、エプタプロスト (eptaprost)、アタプロスト (ataprost)、シプロステン (ciprostone)、タプロステン (taprostene)、クリンプロスト (clinprost)、ニレプロスト (nileprost)、ナクサプロステン (naxaprostene)、トレプロスチ

ニル (treprostinil)、ピミルプロスト (pimilprost)、CS-570 (明日の新薬2003年4月24日)、TY-11223 (明日の新薬2003年4月24日)、TTC909 (明日の新薬2003年4月24日)、OP-2507 (明日の新薬2003年4月24日)。

#### 【0029】

さらに、以下のプロスタグランジンI誘導体を使用することも可能である。  
KP-10614、CH-5084、SC-43350、RS-93427、U-68215、RO-23-6416、CH-169、TEI-9063、AFP-07、サイロプロスト、CS570、M-19791、Hoe892、R-59274、CG4203。

#### 【0030】

また、(16S)-15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-9(O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジンI<sub>1</sub>、9(O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジンI<sub>1</sub>メチルエステル、17(S), 20-ジメチル-9(O)-メタノ- $\Delta^6(9\alpha)$ -プロスタグランジンI<sub>1</sub>メチルエステル、特開平8-245498号公報に記載の15R-イソカルバサイクリン誘導体、特願平9-160320号に記載の15R-16-m-トリル-17, 18, 19, 20-テトラノルイソカルバサイクリンまたはそのメチルエステルも使用できる。

#### 【0031】

さらに、プロスタグランジンI<sub>2</sub>と同様にプロスタグランジンI<sub>2</sub>受容体に作用して、同様の薬理作用である抗血小板作用や血管拡張作用をもつことが報告されている、サミキソグレル (samixogrel:明日の新薬2003年4月24日)、BMY-42239 (明日の新薬2003年4月24日)、BMY-45778 (明日の新薬2003年4月24日)、ONO-1301 (明日の新薬2003年4月24日)、さらには、EP0542203、EP0548959、EP0578847、EP0558062、EP0581187、WO9813356、特開2000-191523、WO02/088084、特許第3245864号に記載された化合物があり、これらも用いることができる。

#### 【0032】

本発明において、対象となるレニン-アンジオテンシン系の阻害剤としては、ACE阻害剤、アンジオテンシンII受容体拮抗剤、キマーゼ阻害薬およびレニン阻害薬があげられるが、特にACE阻害剤およびアンジオテンシンII受容体拮抗剤が好ましく用いられる。

#### 【0033】

特に広く臨床使用され、その安全性と有効性が腎疾患において示されている薬剤が好ましく用いられる。

#### 【0034】

本発明に用いることのできるACE阻害剤の具体例として、次の各種低分子化合物があるがこれらに限定されない。

#### 【0035】

エナラプリル (enalapril maleate)、アラセプリル (alacepril)、デラプリル (delapril)、ラミプリル (ramipril)、カプトプリル (captopril)、リシノプリル (lisinopril)、ベナゼプリル (benazepril hydrochloride)、リベンザプリル (libenzapril)、キナプリル (quinaprilat)、イミダプリル (imidapril hydrochloride)、ゾフェノプリル (zofenopril calcium)、フォシノプリル (fosinopril sodium)、シラザプリル (cilazapril)、テモカプリル (temocapril hydrochloride)、スピラプリル (spirapril hydrochloride)、ペリンドプリル (perindopril erbumine)、モエキシプリル (moexipril hydrochloride)、トランドラプリル (trandolapril)、オマパトリラート (omapatrilat)、セロナプリル (ceronapril hydrate)、イドラプリル (idrapril)、ミザンプリル (mixanpril)、モベルチプリル (moveltipril calcium)、レンチアプリル (rentiapril)、ウチバプリル (utibapril)、シネコル (synecor)、スピラプリル (spiraprilat)、ザビシプリル (zabicipril hydrochloride)、E-4030 (Drug Data Report, Vol.22, p510, 2000)、セラノプリル、デラプリル、イドラプリル、プレんチル (prentyl)、ラマプリル、ゾフェノプリル、サムパトリラート (sampatrilat) があげられる。

#### 【0036】

これらのうち、好ましくはエナラプリル (enalapril maleate)、アラセプリル

ル (alacepril)、デラプリル (delapril)、ラミプリル (ramipril)、カプトプリル (captopril)、リシノプリル (lisinopril)、ベナゼプリル (benazepril hydrochloride)、リベンザプリル (libenzapril)、ウチバプリル (utibapril)、シネコル (synecor)、スピラプリル (spiraprilat)、ザビシプリル (zabicipril hydrochloride)、キナプリル (quinaprilat)、イミダプリル (imidapril hydrochloride)、ゾフェノプリル (zofenopril calcium)、フォシノプリル (fosinopril sodium)、シラザプリル (cilazapril)、テモカプリル (temocapril hydrochloride)、スピラプリル (spirapril hydrochloride)、ペリンドプリル (perindopril erbumine)、セロナプリル (ceronapril hydrate)、モエキシプリル (moexipril hydrochloride)、トランドラプリル (trandolapril)、イドラプリル (idrapril)、オマパトリラト (omapatrilat)、サムパトリラト (sapatrilat) が用いられる。

#### 【0037】

これらのACE阻害剤は、いずれも公知であり、公知の方法によって作ることができる。

#### 【0038】

本発明において、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として用いることができるアンジオテンシンII受容体拮抗剤とは、細胞膜上のアンジオテンシンII受容体、特にそのサブタイプであるAT1受容体において、アンジオテンシンIIの結合を競合的、または非競合的に阻害し、アンジオテンシンIIにより誘導される強い血管収縮作用や血管平滑筋増殖作用を減弱し、高血圧の症状を緩和させる作用を有する薬剤のことをいう。

#### 【0039】

本発明で用いられるアンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物は、ペプチド性でも非ペプチド性でもよいが、非ペプチド性の化合物が好ましい。アンジオテンシンII受容体拮抗作用を有する化合物としては、次に例示するものがあるが特にこれらに限定されるものではない。例えば、ロサルタン (losartan)、エプロサルタン (eprosartan)、カンデサルタン シレキセチル (candesartan cilexetil)、バルサルタン (valsartan)、テルミサルタン (telmisartan)、イ

ルベサルタン (irbesartan)、タソサルタン (tasosartan)、オルメサルタン (olmesartan medoxomil)、EXP-3174 (Drug Data Report, Vol.14, p396, 1992)、ゾラサルタン (zolasartan)、サプリサルタン (sapisartan potassium)、エリサルタン (elisartan potassium)、リピサルタン (ripisartan)、ミファサルタン (milfasartan)、フォラサルタン (forasartan)、エンブサルタン (embusartan)、BMS-184698 (Drug Data Report, Vol.16, p449, 1994)、3-(2'-(テトラゾルー5-イル)-1, 1'-ビフェン-4-イル)メチルー5, 7-ジメチルー2-エチルー3H-イミダゾ[4, 5-b]ピリジン、BAY106734 (Drug Data Report, Vol.18, p518, 1996)、BIBR363 (Drug Data Report, Vol.18, p139, 1996)、CL329167 (Drug Data Report, Vol.16, p728, 1994)、E4177 (Drug Data Report, Vol.14, p981, 1992)、EMD73495、HN65021 (Drug Data Report, Vol.16, p914, 1994)、HR720 (Drug Data Report, Vol.17, p147, 1995)、HOE720、LRB081 (Drug Data Report, Vol.16, p1002, 1994)、SC52458 (Drug Data Report, Vol.15, p632, 1993)、SL910102、UP2696 (Drug Data Report, Vol.16, p1004, 1994)、YM358 (Drug Data Report, Vol.15, p533, 1993)、EMD66397、ME3221 (Drug Data Report, Vol.16, p636, 1994)、TAK536 (Drug Data Report, Vol.17, p435, 1995)、CGP42112A (Drug Data Report, Vol.12, p794, 1990)、CGP49870、CP148130、E4188、EMD66684、EXP9954、FR1153332、GA0050、KT3579 (Drug Data Report, Vol.15, p631, 1993)、LF70156、LRB057 (Drug Data Report, Vol.15, p922, 1993)、LY266099、LY301875 (Drug Data Report, Vol.16, p538, 1994)、PD123177 (Drug Data Report, Vol.13, p123, 1994)、PD126055 (Drug Data Report, Vol.16, p543, 1994)、SC51757 (Drug Data Report, Vol.16, p453, 1994)、SC54629 (Drug Data Report, Vol.16, p542, 1994)、U96849、UK77778、WAY126227 (Drug Data Report, Vol.15, p1024, 1993)、WK1260 (Drug Data Report, Vol.15, p635, 1993)、WK1492、YH1

498 および YM31472 (Drug Data Report, Vol.15, p1024, 1993) およ  
びこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等があげられる。

#### 【0040】

このうち、ロサルタン (losartan)、エプロサルタン (eprosartan)、カンデ  
サルタン シレキセチル (candesartan cilexetil)、バルサルタン (valsartan  
)、テルミサルタン (telmisartan)、イルベサルタン (irbesartan)、タソサ  
ルタン (tasosartan)、オルメサルタン (olmesartan medoxomil)、EXP-3  
174、ゾラサルタン (zolasartan)、サプリサルタン (sapisartan potassiu  
m)、エリサルタン (elisartan potassium)、リピサルタン (ripisartan)、ミ  
ファサルタン (milfasartan)、フォラサルタン (forasartan)、エンブサルタ  
ン (embusartan)、およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が好  
ましく用いられる。さらに、ロサルタン (Losartan)、エプロサルタン (Eprosa  
rtan)、カンデサルタン シレキセチル (Candesartan cilexetil)、バルサルタ  
ン (Valsartan)、テルミサルタン (Telmisartan)、イルベサルタン (Irbesart  
an)、タソサルタン (Tasosartan)、オルメサルタン (Olmesartan medoxomil  
)、およびこれらの代謝活性物質 (カンデサルタンなど) 等が特に好ましく用い  
られる。

#### 【0041】

これらのアンジオテンシンII受容体拮抗剤はいずれも公知であり、公知の方法  
によって作ることができる。

#### 【0042】

さらに、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として、キマーゼ阻害薬があげら  
れる。キマーゼはセリンプロテアーゼの1種であり、ACEとともにアンジオテ  
ンシンIから昇圧作用を有するアンジオテンシンIIへ変換する作用をもつため、  
キマーゼの選択的な阻害薬の降圧剤として可能性が報告されている。低分子のキ  
マーゼ阻害剤として、3-(2-ナフチルカルボニル)-5-[2-[5-[[(  
(1-フェニル-1,2,3,4-テトラゾリル)-5-チオ]メチル)]フリ  
ルメチリデン]-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン、3-(4-クロロベ  
ンゼンスルフォニル)-1-(4-クロロフェニル)イミダゾリジン-2,4



ージオン、3-(3-アリルオキシカルボニルメチルベンゼンスルフォニル)-1-フェニル-イミダゾリジン-2, 4-ジオン、7-[6-(6-ビオチニルアミノカプロイル)アミノカプロイル]アミノ-4-クロロ-3-(2-フェニルエトキシ)イソクマリン等を挙げることができ、これらは、特開2000-95770、WO98/09949、WO93-25574、USP 5306824、WO96-4248に記載されている。

#### 【0043】

また、レニン-アンジオテンシン系阻害剤として、レニン阻害活性を持つ化合物も好ましく用いられる。レニンは腎臓の傍糸球体細胞から分泌されるタンパク質分解酵素であり、レニン-アンジオテンシン系においてアンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIに変換する。体内でアンジオテンシンIは強力な昇圧物質であるアンジオテンシンIIに変換されるため、レニン阻害物は高血圧の治療に用い得る。このためレニン阻害活性を持つ低分子化合物の降圧剤としての可能性が指摘されている。レニン阻害活性を持つ低分子化合物の具体例として、アリスキレン(aliskiren)及びレミキレン(remikiren)、並びに(2S, 3R, 4S)-2-((2R)-2-(1-(4-モルホリニルカルボニル)メチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)カルボニルメチル-4-メチルペンチオニル)アミノ-1-シクロヘキシル-3, 4-ジヒドロキシー-6-メチルヘプタン等の特開平5-32602に記載されている化合物があげられる。

#### 【0044】

上記したレニン-アンジオテンシン系阻害剤は、単独で用いることもできるし2種以上を組み合わせ用いられていても良い。上記した異なるカテゴリーに属する2種以上のレニン-アンジオテンシン系阻害剤を組み合わせ用いることももちろん可能である。

#### 【0045】

特に近年、ACE阻害剤とアンジオテンシンII受容体拮抗剤を同時に投与した場合に腎疾患の進行がさらに抑制されることが報告されていることから(WO97/02032)、本発明のプロスタグランジンI<sub>2</sub>誘導体を、ACE阻害剤とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の両者を併用した上にさらに投与することによ

って、腎疾患の進行をさらに明確に抑制できる。

#### 【0046】

本発明により予防または治療できる腎疾患としては、糖尿病性腎症をはじめ、急性糸球体腎炎および慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群、ループス腎炎、間質性腎炎、急性尿細管間質性腎炎、慢性尿細管間質性腎炎、急性腎不全および慢性腎不全があげられる。また、慢性糸球体腎炎である、微小糸球体変化性腎炎、巣状／分節状糸球体腎炎、びまん性糸球体腎炎、メサングウム増殖性糸球体腎炎、びまん性管内性増殖性腎炎、半月体形成性腎炎、びまん性硬化性糸球体腎炎、IgA腎炎にも有効である。

#### 【0047】

また、レニン－アンジオテンシン阻害剤の効果が不十分であった、糖尿病性腎症の顕性期や、血清クレアチニン上昇が認められる保存期腎不全といった、より進行した腎疾患においても腎機能低下抑制作用を示す。

#### 【0048】

本発明の効果は、腎の濾過機能の最も重要な指標であるGFR (glomerular filtration rate: 糸球体濾過量) を指標としたときに最も明確に捕らえることができる。GFRは、クレアチニンやイヌリンのクリアランスを測定することで臨床的にも評価できる。

#### 【0049】

また腎の低分子濾過機能の低下に伴い、血中のクレアチニンやBUN (血中尿素窒素) が上昇することから、血清クレアチニン値やBUN値によっても、本発明の腎障害抑制効果を明確に捕らえることができる。また、広く用いられている尿中のタンパク量や微量アルブミンによって、本発明の効果を判断してもよい。

#### 【0050】

本発明におけるレニン－アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては、それぞれの患者において降圧効果が得られる用量を設定することが望ましい。一方プロスタグランジンI誘導体の投与量としては、副作用のみられない範囲でできるだけ高用量を用いることが望ましい。本発明で示されるように、両者を併用した場合には、プロスタグランジンI誘導体とレニン－アンジオテンシン系阻害剤の両

者が相乗的に腎疾患の進行抑制効果を示すために、より低用量で腎疾患の進行抑制が期待できる。

#### 【0051】

特に本発明におけるプロスタグランジン I 誘導体の投与量を上げると、顔面紅潮、ほてり、頭重感、動悸などの血管拡張に伴う副作用の他、嘔吐、下痢などの消化器症状などの副作用が発現するため、その高用量の使用が制限される場合には、本発明の効果によってプロスタグランジン I 誘導体の投与量も減らすことが可能である。

#### 【0052】

レニン-アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては血圧低下作用を示す用量が好ましいが、より低用量であっても、本発明における相乗効果によってより低い用量を設定可能である。

#### 【0053】

本発明において、レニン-アンジオテンシン系阻害剤の投与量としては、成人（体重 50 kg）に経口投与する場合、有効成分を有する化合物、そのプロドラッグまたはその塩を通常 1 回量（組成物 1 単位）として 0.01～1000 mg、好ましくは 0.1～100 mg であり、この量を 1 日 1 回～3 回投与するのが望ましい。

#### 【0054】

また、プロスタグランジン I 誘導体、とりわけ 4, 8-インター-m-フェニレンプロスタグランジン I<sub>2</sub> 誘導体の投与量としては、通常 1 回量（組成物 1 単位）で成人に対して 0.01～5000 μg 程度であり、好ましくは 0.1～500 μg であればよく、これを 1 日 1～3 回程度投与するのが好ましい。

#### 【0055】

本発明におけるプロスタグランジン I 誘導体の製剤としては、賦形剤、例えば澱粉類、ラクトース、スクロース、葡萄糖、マンニトール、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム等；結合剤、例えば、澱粉類、デキストリン、アラビアゴム、トラガンド、メチルセルロース、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等；崩壊剤、例えば、澱粉類、ポリビニルピロリドン、結晶セルロース等

、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク等：着色剤、香料等を加えることで作成可能である。

#### 【0056】

薬物を別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製品、さらに複合顆粒カプセル剤、多層錠剤なども本発明に含まれる。

#### 【0057】

本発明において、プロスタグランジン I 誘導体を、それぞれ別々の製剤として投与しても良いし、薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して、単一投与ユニットの医薬品組成物として経口的にまたは非経口的に投与することも可能である。

#### 【0058】

また、各薬剤の特性によっては、個別に徐放化、放出遅延化等の放出制御させることも可能である。

#### 【0059】

本発明の投与形態としては、各種剤形を使用できるが、具体的には経口投与の場合、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、液剤、シロップ剤、カプセル剤、丸剤、スプレー剤などの従来用いられる剤形が挙げられ、好ましくは、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、液剤、シロップ剤、カプセル剤、が挙げられる。

#### 【0060】

また、本剤は殺菌溶液等の形で非経口的に投与しても良く、また他の溶質、例えば液を等張にするに十分な塩化ナトリウムまたはグルコース等を用いることもできる。本発明の治療および予防薬は上記経口用の製剤の他、各種注射剤、坐剤など非経口的にも幅広い投与法を応用できる。経口投与及び非経口投与のための製剤は、医薬分野において広く行われている常法により行うことができる。

#### 【0061】

本薬の適応はヒトに限定されず、愛玩用として飼育されるほ乳類をはじめとする、各種の動物にも適応可能である。

#### 【0062】

**【実施例】**

以下本発明を実施例にもとづきより具体的に説明する。

**実施例 1** 日本チャールズリバーから入手した9週齢W K Yラットに、抗ラット糸球体抗血清 (N T S、10倍希釈、3 mL / k g) を投与して糸球体腎炎を誘発した。2週後に採尿、採血を行ない、尿タンパク量、血清クレアチニン値を基に以下の6群に動物を振り分け、薬物投与を開始した。この時点で既に血清クレアチニン値が上昇しており、もはや腎不全期にはいったものと判断された。腎機能の評価は血清クレアチニンによった。

- 1) C o n t r o l群: 溶媒のみ投与、n = 6
- 2) B P S 1 0 0 (比較例 3 相当) 群: ベラプロストナトリウム 1 0 0  $\mu$  g / k g (B I D)、n = 6
- 3) B P S 3 0 0 (比較例 4 相当) 群: ベラプロストナトリウム 3 0 0  $\mu$  g / k g (B I D)、n = 6
- 4) カンデサルタン 1 0 (比較例 5 相当) 群: カンデサルタン・シレキシセル 1 0 m g / k g (O A D)、n = 6
- 5) カンデサルタン 3 0 (比較例 6 相当) 群: カンデサルタン・シレキシセル 3 0 m g / k g (O A D)、n = 6
- 6) B P S 1 0 0 + カンデサルタン 1 0 (配合例 8 と比較例 3 併用、本発明) 群:  
ベラプロストナトリウム 1 0 0  $\mu$  g / k g (B I D) + カンデサルタン・シレキシセル・1 0 m g / k g (O A D)、n = 7

**【0063】**

薬物投与開始後1週おきに採血を行ない血清クレアチニン値を測定した。結果を図1に示す。

**【0064】**

図1に示すようにBPS100群、カンデサルタン10群での腎炎の進行抑制効果はcontrol群とほとんど差が認められなかった。一方、両薬を配合したBPS100+カンデサルタン10群では、以後の血清クレアチニンの上昇がほぼ完全に抑制された。一方、それぞれの薬剤の用量を増やしても (カンデサルタン 30群、およびBPS300

群) その腎障害進行抑制効果は、BPS100+カンデサルタン10群と比べて弱かった。

#### 【0065】

このように、単剤では全く腎疾患の進行を抑制することのない低用量のBPSとカンデサルタン・シレキセチルとを配合することにより、それぞれの単剤を高用量の使用時に比べても腎不全の進行抑制作用が劇的に改善された。この結果より2剤の配合剤の本疾患への優れた有用性が示唆された。

#### 【0066】

他方、尿中のPGF<sub>1α</sub>の産生はカンデサルタンの投与により変化しておらず、本現象に内因性のプロスタグランジンI<sub>2</sub>産生の上昇が寄与している可能性がないことが確認された。

#### 【0067】

##### 【発明の効果】

本発明により、レニン-アンジオテンシン系阻害剤のもつ優れた腎疾患の進行抑制効果が増強されることが明らかになった。したがって、所定の効果を得るために必要な投与量を互いに減少させることができるほか、互いの副作用を低減することができ、服用に関するコンプライアンスを向上させることができる。また、従来のレニン-アンジオテンシン系阻害剤の効果が十分でない、腎疾患を有効かつ安全に治療することが可能である。

##### 【図面の簡単な説明】

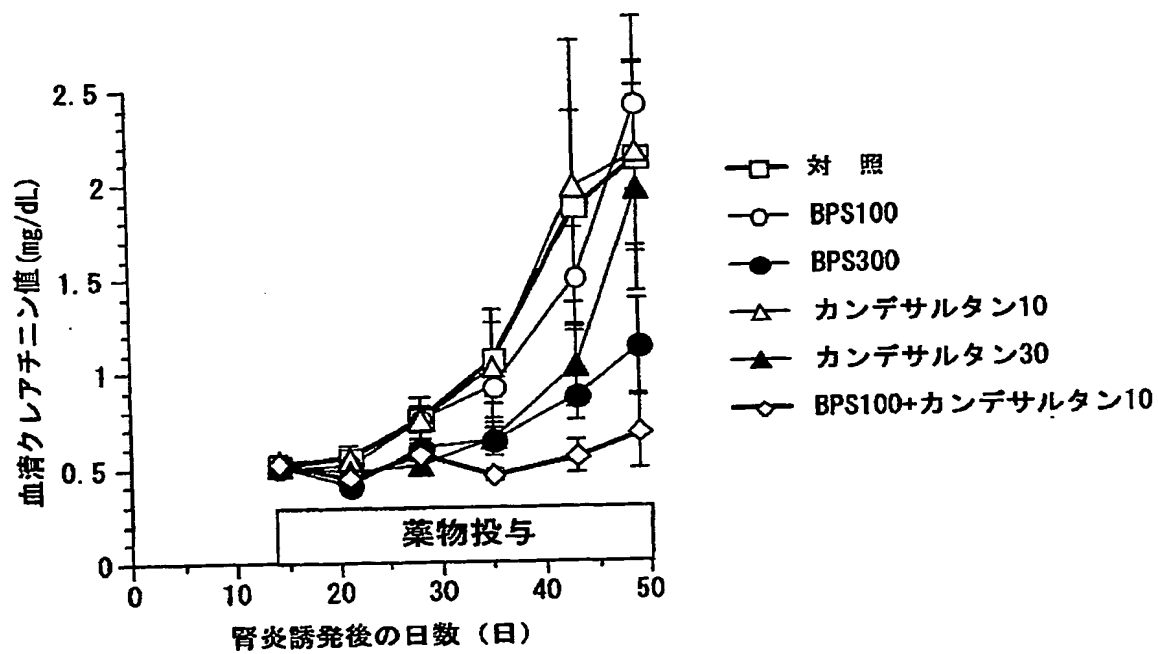
##### 【図1】

本発明の実施例及び比較例の組成物の、腎炎誘発ラットモデルにおける薬理効果を示す図である。

【書類名】

図面

【図 1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 腎疾患の治療用レニン-アンジオテンシン系阻害剤の腎障害進行抑制効果を向上させることが可能な薬剤を提供すること。

【解決手段】 本発明のレニン-アンジオテンシン系の阻害剤による腎疾患の治療または予防作用の増強剤は、プロスタグランジンI誘導体を有効成分として含有する。

【効果】 本発明によれば、レニン-アンジオテンシン系阻害剤のもつ優れた腎疾患の進行抑制効果が増強される。したがって、所定の効果を得るために必要な投与量を互いに減少させることができるほか、互いの副作用を低減することができる。また、服用に関するコンプライアンスを向上させることができる。また、従来のレニン-アンジオテンシン系阻害剤の効果が十分でない、腎疾患を有効かつ安全に治療することが可能である。

【選択図】 図1



認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-131664
受付番号	50300770576
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 5月12日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 5月 9日

次頁無

特願 2003-131664

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003159]

1. 変更年月日

2002年10月25日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名

東レ株式会社